

ANNÉE 1931

No

23

PAR

Né le 4 Juillet 1905, à ORLÉANS

Traitement de la Staphylococcie et de l'Entérite Diarrhéique du Chien

JURY { *Président* : M. LEMIERRE, Professeur à la Faculté de Médecine.
 { *Assesseurs* : { M. PANISSET, Professeurs à l'École Vétérinaire
 { M. ROBIN, d'Alfort.

PARIS

IMPRIMERIES VIEILLEMARD

16, RUE DE LA GLACIÈRE, 16

1931

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE D'ALFORT

ANNÉE 1931

THÈSE

N°

23

POUR LE

DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

(Diplôme d'État)

Soutenue devant la Faculté de Médecine de Paris en 1931

PAR

André BOURDON

Né le 4 Juillet 1905, à ORLÉANS

LE BACTÉRIOPHAGE

Traitement de la Staphylococcie
et de l'Entérite Diarrhéique du Chien

JURY { *Président* : M. LEMIERRE, Professeur à la Faculté de Médecine.
 { *Assesseurs* : { M. PANISSET, } Professeurs à l'École Vétérinaire
 { M. ROBIN, } d'Alfort.

PARIS

IMPRIMERIES VIEILLEMARD

16, RUE DE LA GLACIÈRE, 16

1931



PERSONNEL ENSEIGNANT DE L'ÉCOLE VÉTÉRINAIRE D'ALFORT

Directeurs honoraires : MM. P.-J. CADIOT et H. VALLÉE.

Directeur : M. E. NICOLAS.

Professeurs honoraires : MM. G. BARRIER, Inspecteur général honoraire
des Écoles Vétérinaires, P.-J. CADIOT,
A. RAILLET, H. VALLÉE, G. MOUSSU.

Professeurs :

	MM.
Anatomie descriptive des animaux domestiques	BRESSOU.
Physiologie, thérapeutique générale	MAIGNON.
Physique et chimie médicales, toxicologie, pharmacie . . .	NICOLAS.
Parasitologie et maladies parasitaires, clinique; zoologie .	HENRY.
Pathologie médicale des équidés et des carnassiers, clinique; sémiologie et propédeutique, jurisprudence . . .	ROBIN.
Pathologie chirurgicale des équidés et des carnassiers, clinique; anatomie chirurgicale, médecine opératoire et ferrure	COQUOT.
Pathologie bovine, ovine, caprine, porcine et aviaire, clinique; médecine opératoire, obstétrique	LESBOUYRIES.
Pathologie générale et microbiologie, maladies microbiennes et police sanitaire, clinique	PANISSET.
Histologie et embryologie, anatomie pathologique; autopsies	PETIT.
Agrotechnie et économie rurale	DECHAMBRE.
Agronomie, botanique et hygiène, matière médicale . . .	{ DECHAMBRE et HENRY.
Industrie et contrôle des produits d'origine animale. . . .	
	VERGE.

Chefs de Travaux :

MM. MONVOISIN.
MOUSSU (R.).

MM. SIMONET.
VALADE.

La Faculté de Médecine et l'École Vétérinaire déclarent que les opinions émises dans les dissertations qui leur sont présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs qu'elles n'entendent leur donner ni approbation, ni improbation.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

A MA GRAND-MÈRE

A MA TANTE

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LEMIERRE

Pour le grand honneur qu'il nous a fait
en acceptant la présidence de cette thèse.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR PANISSET

Qui nous guida dans le choix et l'élaboration de ce travail et ne cessa de nous prodiguer ses conseils éclairés.

Hommage de respectueuse reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR ROBIN

Qui s'intéressa à nos expériences et mit les sujets de sa clinique à notre disposition.

Hommage de notre gratitude.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BRESSOU

Pour le bienveillant accueil qu'il nous réserva dans son laboratoire.

A NOS MAITRES

AVANT-PROPOS

De découverte récente, le bactériophage, outre le haut intérêt qu'il présente au point de vue scientifique pur, ouvre des horizons nouveaux sur la thérapeutique médicale. En effet, en même temps qu'il nous révèle l'existence d'un nouvel être ultra-microscopique, il nous donne de par ses propriétés lysogènes un traitement spécifique de certaines maladies. Alors que, dans la plupart des cas, la médication employée est une médication symptomatique, le bactériophage constitue essentiellement un médicament spécifique puisqu'il s'attaque à l'agent causal de la maladie lui-même en le détruisant. L'immunité, dit le Professeur BEZANÇON, devient en quelque sorte une deuxième maladie infectieuse qui va terminer la première.

Dès 1919, le bactériophage fut employé dans le traitement de la fièvre typhoïde de l'homme et de la dysenterie bacillaire. Les résultats obtenus montrèrent pleinement l'efficacité de la méthode. Les travaux des savants qui s'étaient intéressés à la question permirent la découverte de nouvelles souches de bactériophages qui furent à leur tour employées dans la lutte contre plusieurs maladies de l'homme.

A l'heure actuelle le bactériophage est employé dans le traitement de la fièvre typhoïde, de la dysenterie, des diarrhées, infections génito-urinaires, furoncles, phlegmons, panaris, dans la chirurgie abdominale.

En médecine vétérinaire, D'HÉRELLE l'employa avec succès contre la typhose aviaire, le barbone ou septicémie hémorragique du buffle.

Sur les conseils de notre Maître, le Professeur PANISSET, il nous a paru intéressant d'essayer le bactériophage dans le traitement de deux affections du chien : la staphylococcie et l'entérite diarrhéique.

Les observations que nous avons recueillies à la clinique de M. le Professeur V. ROBIN, à l'Ecole d'Alfort, font l'objet de ce modeste ouvrage.



CHAPITRE PREMIER

LE BACTÉRIOPHAGE

Historique de la Découverte

C'est en 1917, dans le numéro du 10 décembre des *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences*, que pour la première fois le Professeur d'HÉRELLE annonçait la découverte d'un micro-organisme filtrant hypothétique ayant la propriété de lyser certains microbes tels que les bacilles dysentériques, typhiques et paratyphiques.

Ce principe lytique nouveau il l'appela le bactériophage.

En 1915, TWORT avait entrevu le bactériophage ; en effet, il signalait dans *The Lancet* la lyse de certains staphylocoques.

Vers la même époque, HANKIN signale l'action antiseptique de l'eau de certains fleuves de l'Inde qui ne sont jamais vecteurs d'épidémies ; elle doit contenir du bactériophage, car bouillie, cette eau perd ses propriétés bactéricides. ELIAVA fait la même observation sur la rivière Koura de Tiflis.

En 1917, GILDMEISTER décrit des formes atypiques du bacille d'Eberth à la sortie de l'organisme. HOWARD signale l'action lytique de certains sérums de typhique.

On avait donc vu du bactériophage avant d'HÉRELLE ; mais toutes ces observations étaient restées isolées, nul n'avait cherché à pousser plus loin l'étude du phénomène, à mettre en évidence le principe lytique.

C'est à d'HÉRELLE que revient le mérite de la découverte, c'est lui qui en a entrepris le premier l'étude.

Le Phénomène de Bactériolyse

Si, en milieu liquide, à une culture vivante et jeune de microbes tels que le bacille de *SUGA* ou le bacille d'*EBERTH*, on ajoute le filtrat d'une émulsion des selles d'un convalescent de dysenterie ou de fièvre typhoïde, on observe, après un séjour de 24 heures à l'étuve à 37 degrés, la disparition de cette culture.

Une goutte de cette culture dissoute introduite dans une seconde culture bien développée de bacilles dysentériques ou typhiques provoque la dissolution de cette seconde culture. Une trace de cette dernière introduite dans une troisième la dissout à son tour, et ainsi de suite. C'est ce que l'on exprime en disant que la lyse se continue indéfiniment.

D'HÉRELLE l'a obtenue 1.200 fois en prélevant un millième de centimètre cube du filtrat.

Prenons maintenant un tube de gélose et, au moyen d'une pipette stérile, portons en divers points de sa surface une goutte d'une émulsion bactérienne à laquelle on vient d'ajouter une trace d'un liquide renfermant le principe lytique, on obtient après un séjour de 24 heures à l'étuve à 37 degrés, une culture en nappe de la bactérie, parsemée d'îlots circulaires stériles de deux à quatre millimètres de diamètre. C'est ce qui constitue les plages claires de D'HÉRELLE, qui ne sont autres que des colonies isolées de bactériophage qui a cultivé aux endroits où on l'a déposé.

Le nombre de ces plages claires varie avec l'activité du principe lytique, et elles constituent un moyen de dénombrer les corpuscules bactériophages.

Les colonies ne se développent pas avec le temps, car, après 24 heures, le bactériophage ne rencontre plus de bactéries jeunes, condition essentielle de son action : de plus, les substances résultant de la destruction des bactéries produisent une certaine vaccination du milieu, arrêtant ainsi le développement du principe lytique.

PHÉNOMÈNE DES ONDES SUCCESSIVES.

Après avoir mis en présence du bactériophage et des bactéries, on observe parfois, en laissant à l'étuve, l'apparition

d'une seconde culture qui est suivie d'une deuxième lyse. Il peut y avoir ainsi deux ou trois ondes successives aboutissant à une lyse définitive. On explique ce phénomène par une multiplication de la bactérie ; si en effet quelques bactéries ne sont pas parasitées par le bactériophage, elles se multiplient, puis sont attaquées par une seconde lyse ; certains éléments non encore parasités se multiplieront de nouveau donnant une deuxième onde qui subira une troisième lyse et ainsi de suite, jusqu'à une lyse définitive.

CULTURES SECONDAIRES.

En mettant par exemple un mélange de bacilles d'EBERTH et de bactériophage, à l'étuve à 37 degrés, on observe au bout de six heures la lyse des bacilles ; en laissant le mélange à l'étuve on observe au bout de deux ou trois jours l'apparition d'un trouble qui persiste. Il s'est formé des cultures secondaires du microbe, qui ayant acquis une certaine immunité vis-à-vis du bactériophage, la transmet. Ces cultures secondaires ont un aspect microscopique spécial et des réactions biologiques particulières. Elles s'observent surtout avec des souches de bactériophage d'activité moyenne. Pour éviter leur formation, on stérilise les émulsions lysées par centrifugation, par chauffage et surtout par filtration qui est la seule méthode pratiquement employée.

HARDY émet sur la formation des cultures secondaires l'hypothèse suivante : par suite d'une lyse incomplète il y a réduction des bactéries en fragments non totalement dissous qui se reconstituent après filtration par un processus inconnu.

Nature du Bactériophage

Qu'est-ce que le bactériophage ? Quelle en est sa nature ? Nombreuses ont été les hypothèses émises pour tenter de résoudre ce problème. Nous n'avons pas la prétention de vouloir les exposer toutes, nous nous bornerons à envisager les plus intéressantes. Ces hypothèses peuvent être groupées en plusieurs catégories :

1°) Celles qui considèrent le bactériophage comme un principe chimique étranger à la bactérie ;

2°) Celles qui voudraient y voir un principe chimique ou vivant provenant de la bactérie;

3°) Enfin celles qui considèrent le bactériophage comme un principe vivant étranger à la bactérie.

1° Envisageons la première hypothèse : la bactériophagie provoquée par un principe chimique étranger à la bactérie.

Si la transmission de l'action est indéfinie, c'est qu'il y a régénération du principe lysogène au contact des émulsions successivement dissoutes, au contact des bactéries elles-mêmes. Or un principe chimique, enzyme, catalyseur ou autre serait peu à peu éliminé par les dilutions successives. Cette explication n'est donc pas à retenir.

2° Dans la seconde hypothèse le bactériophage est considéré comme un principe chimique ou vivant provenant de la bactérie. Ici trois cas à distinguer :

a) Le principe pourrait être une autolysine anormale produite par suite de la viciation du métabolisme bactérien. Cette viciation serait produite par une cause résidant pour les auteurs dans un principe chimique apporté dans la première émulsion de la série. Dans ces conditions on retombe dans le cas de la première hypothèse. Afin d'expliquer la transmission en série de la lyse, on a dit que la cause était héréditaire.

Mais les bactéries étant filtrées après chaque lyse on ne peut concevoir le caractère héréditaire comme excrété par la bactérie sous l'état soluble et traversant les filtres.

b) Le principe lytique pourrait être une autolysine normale. Dans ce cas la transmission en série s'explique par l'introduction de l'autolysine qui, dissolvant les bactéries, met ainsi l'autolysine qu'elle renferme en liberté. Il y a en effet des enzymes provoquant des bactériolyses ; mais elles n'aboutissent jamais qu'à la désagrégation, à une dissolution partielle des bactéries ; de plus, contrairement au bactériophage, ces enzymes n'attaquent jamais de bactéries jeunes ; enfin un très petit nombre de souches bactériennes possèdent un principe lysogène, ce qui peut faire penser à une contamination possible de ces souches par un principe autonome. JAUMAIN a obtenu l'autolyse de certaines cultures en air confiné en trois ou quatre jours, mais il n'y a pas transmission en série ; ce n'est donc pas le bactériophage qui agit, mais un principe inconnu.

c) Le principe lysogène renfermé dans la bactérie nor-

male pourrait être de nature vivante. Pour BAIL les bactéries présentent deux formes : la forme végétative vue au microscope et une forme filtrante ou « splitter » (éclat). Cette forme introduite dans une forme normale provoque la transformation en forme « splitter » et la dissolution des corps bactériens. Mais les bactéries lysogènes sont rares ; ensuite le bactériophage étant polyvalent n'exerce pas une action spécifique.

Des trois hypothèses émises, deux ont été incapables d'expliquer la nature du bactériophage ; il y a donc des présomptions pour que la troisième soit vérifiée ; c'est celle qui considère le bactériophage comme un principe vivant étranger à la bactérie, donc un virus filtrant, un ultra-microbe parasite des bactéries. Examinons les faits capables de transformer ces présomptions en certitude.

Il nous faut prouver que le bactériophage est un être vivant ; or à quoi reconnaît-on qu'un être est vivant ? A son pouvoir d'assimilation en milieu hétérogène, pouvoir qui consiste en un remaniement des substances hétérogènes du milieu pour les rendre semblables à la substance de l'être qui possède ces facultés.

Comme le fait remarquer D'HÉRELLE, il n'est pas plus difficile de mettre ce pouvoir d'assimilation en évidence pour un ultra-microbe que pour un être visible, car dans aucun cas nous ne voyons cette assimilation, nous constatons seulement ses effets : l'être grossit et se multiplie en milieu hétérogène.

Or, en ce qui concerne le bactériophage, nous possédons la preuve de son développement et de sa multiplication aux dépens des bactéries. Il ne reste donc plus à démontrer que ces bactéries constituent pour lui un milieu hétérogène, c'est-à-dire que le bactériophage est un être autonome, indépendant de la bactérie qui subit la lyse.

D'HÉRELLE a prouvé que chaque souche de bactériophage active contre une même bactérie avait des propriétés spéciales ; il y a donc autonomie, car s'il en était autrement les souches provenant d'une même bactérie devraient avoir les mêmes propriétés.

Autre preuve : MAITLAND isole un bactériophage actif contre *bacillus dysenteriae* Shiga et *bacillus paratyphosus* B. Il fait douze passages aux dépens de *bacillus dysenteriae*, les propriétés du bactériophage n'ont pas changé ; même résultat après douze passages avec *bacillus paratyphosus*. Donc le bactériophage est indépendant de la bactérie puisqu'il a des propriétés qui lui sont propres.

De même PRAUSNITZ, en préparant un sérum à la fois antibactériophage et antibactérien et en le saturant par la bactérie homologue, constate que le sérum perd ses propriétés antibactériennes et conserve intactes ses propriétés antibactériophages.

Ces expériences prouvent que le bactériophage est autonome, indépendant de la bactérie qui subit la lyse ; donc ce bactériophage se multipliant aux dépens de la bactérie, c'est-à-dire en milieu hétérogène, possède le pouvoir d'assimilation qui caractérise l'être vivant.

Il existe d'ailleurs une autre caractéristique des êtres vivants : la possibilité de s'accoutumer aux conditions adverses du milieu. Or le bactériophage possède cette faculté d'accoutumance qui ne se limite pas à une variabilité de son activité : soit une exaltation, soit une atténuation de sa virulence, il s'accoutume à l'action nocive des antiseptiques : glycérine, acides, sérum antibactériophage...

Le bactériophage, être vivant parce que possédant le pouvoir d'assimilation en milieu hétérogène, en possède également la seconde caractéristique : il est susceptible de s'accoutumer aux actions nocives du milieu.

La nature vivante du bactériophage, conclut D'HÉRELLE, n'est pas une hypothèse, c'est un fait indiscutable.

Le fait qu'un même bactériophage attaque naturellement plusieurs espèces bactériennes à la fois, montre que tous les bactériophages isolés ne sont que des souches d'une même espèce. Une souche active contre le bacille de Shiga peut, après accoutumance, attaquer le staphylocoque ; mais chaque souche possède par acquisition héréditaire des caractères qui lui sont propres. Et en cela encore le bactériophage ressemble aux êtres vivants qui tous, sauf les substances inertes, possèdent la variabilité des caractères.

Mais il ne suffit pas de savoir que le bactériophage est un être vivant, nous devons nous efforcer de pénétrer l'intimité du phénomène de bactériolyse, d'en connaître le mode d'action. Or rien actuellement ne nous permet de donner une explication satisfaisante. Nous savons seulement que, contrairement à ce que l'on pensait, la lyse ne s'effectue que lorsque les deux substances suivantes sont en contact : le bactériophage, substance vivante capable de se reproduire et une substance venant du microbe. Si l'on dissocie le complexe, la lyse ne se fait pas.

Propriétés du Bactériophage

FILTRATION. — ULTRAFILTRATION.

Le bactériophage n'a jamais été vu à l'ultramicroscope. Il passe à travers les bougies de porcelaine Chamberland, Berkefeld. Il ultrafiltre à travers les membranes de collodion ou les membranes de Hahn à condition qu'elles laissent passer les corpuscules ayant un diamètre de 20 $\mu\mu$ au minimum. C'est par cette méthode d'ultrafiltration à travers des membranes laissant passer des corpuscules de dimensions connues que l'on est arrivé à déterminer les dimensions des corpuscules bactériophages dont le diamètre varie entre 20 et 30 millierons ($\mu\mu$), le millicron étant la millième partie du micron (μ), c'est-à-dire la millionième partie du millimètre.

ACTION DES AGENTS PHYSIQUES.

La température où le bactériophage cesse son action varie avec les souches ; plus il est virulent, c'est-à-dire plus le nombre de corpuscules est grand, et mieux il résiste à une température élevée. La dessication confère une résistance plus grande à la chaleur ; le bactériophage qui est détruit vers 80 degrés en milieu humide, résiste à 100 degrés à l'état sec et n'est détruit que vers 135 degrés. Le froid a peu d'action car il n'est pas détruit à 180 degrés en-dessous de zéro.

Le bactériophage est adsorbé par un certain nombre de substances telles que les colloïdes, solutions colloïdales, kaolin, terre d'infusoires, corps microbiens tués.

Le radium est sans action sur le bactériophage alors que les rayons ultra-violets le tuent en quelques minutes.

ACTION DES AGENTS CHIMIQUES.

L'action de très nombreuses substances a été essayée sur le bactériophage. Il est détruit par la glycérine pure, le formol à 3 pour cent, en une demi-heure par la quinine à 3 pour cent...

Il résiste à l'action de l'acétone, du chloroforme, du fluorure de sodium à 1 pour cent.

CULTURES.

La culture du bactériophage n'est possible que dans un milieu vivant et jeune. On emploie généralement du bouillon ordinaire, de l'eau peptonée, de la gélose; on peut utiliser aussi l'eau salée à une concentration de 8,5 pour 1.000. Les milieux sucrés sont défavorables par leur production d'acide.

La température optima est à 37 degrés; une culture à cette température met 3 heures au minimum pour se développer; à 20 degrés il faut environ 16 heures, et à 44 degrés la culture disparaît.

La concentration en ions H a une action marquée sur le développement du bactériophage qui ne s'effectue qu'en milieu alcalin jusqu'à un $p^H = 8,5$; l'acidité l'entrave (p^H 7 et 6,8) jusqu'à en supprimer son action pour un $p^H = 2,5$.

La trop grande viscosité du milieu peut empêcher la lyse de se produire, car il n'y a plus contact entre la bactérie et le bactériophage.

Enfin la lyse n'est totale que pour une émulsion jeune contenant 500 millions de bactéries par centimètre cube; pour une émulsion de un milliard de bactéries par centimètre cube la lyse n'est jamais complète.

MICROBES RÉSISTANTS. — MICROBES LYSOGÈNES.

Les microbes résistants sont ceux qui provoquent les cultures secondaires; quelques corps microbiens se sont immunisés et ont donné naissance à des descendants eux aussi résistants.

L'aspect microscopique de ces cultures n'est plus le même; il est généralement caractérisé par la présence d'un culot en milieu liquide et par de fines colonies en milieu solide. Les propriétés biochimiques des formes résistantes sont souvent différentes de celles des formes normales. On a remarqué que les porteurs de germes typhiques ont des formes résistantes du bacille d'Eberth, que de même la furonculose chronique et la colibacillurie sont provoquées par des staphylocoques résistants.

Les microbes lysogènes sont ceux qui sont porteurs de bactériophage. La plupart des microbes résistants le sont, mais tous les lysogènes sont résistants. Au cours de la lutte engagée entre le microbe et le bactériophage, quelques éléments microbiens résistent. Le principe lytique s'accroît à

eux sans pouvoir les détruire puisqu'ils sont immuns ; il s'établit ainsi un état d'équilibre ; si cet équilibre est rompu, c'est le bactériophage qui détruit la bactérie.

SÉRUM ANTIBACTÉRIOPHAGE.

Ce sérum est obtenu par six à huit injections sous-cutanées à six jours d'intervalle de doses croissantes de culture lysée et filtrée. Ces injections sont faites à un lapin que l'on saigne quinze jours après. L'antigène employé étant complexe, le sérum obtenu jouit de nombreuses propriétés qui sont les suivantes :

1°) Il agglutine les bactéries contre lesquelles est actif le bactériophage ; il renferme une sensibilisatrice spécifique ;

2°) Il agglutine peut-être les corpuscules bactériophages ;

3°) Il contient une sensibilisatrice spécifique pour le bactériophage ;

4°) Il a la propriété de neutraliser l'action du bactériophage. Si, en effet, dans un premier tube on met des bacilles typhiques et du bactériophage, on obtient une lyse. Si dans un second tube, à ces deux éléments, on ajoute du sérum antibactériophage, la lyse ne se produit pas. La neutralisation est surtout active lorsqu'on emploie le bactériophage ayant donné le sérum anti.

5°) Il peut, selon l'expression de BORDET, guérir les microbes lysogènes ; le bactériophage est fixé sur ces microbes qui peuvent en disperser, aussi retrouve-t-on, après filtration, du bactériophage dans le filtrat ; en ajoutant du sérum anti, il n'y a plus de bactériophage dans le filtrat ;

6°) Un sérum antibactériophage Shiga inoculé à une souris rend celle-ci plus sensible à l'inoculation du bacille de Shiga que les témoins. C'est donc que le sérum antibactériophage favorise l'infection en sensibilisant l'organisme. Le résultat est le même si on remplace le microbe lui-même par sa toxine.

Préparation du Bactériophage

La technique de recherche du bactériophage s'effectue de la façon suivante :

1°) On prélève des matières fécales ou toute autre subs-

tance sur laquelle porte la recherche, on en met une certaine dose à cultiver dans du bouillon ordinaire à 37 degrés ;

2°) 24 heures après on filtre soigneusement, sur papier d'abord et ensuite sur bougie Chamberland L. 3, pendant 10 à 15 minutes à une pression de 10 à 15 cm. de mercure ;

3°) On prépare une culture jeune (moins de 24 heures) du microbe qu'on veut lyser. On dilue 2 à 3 gouttes de cette culture dans une série de tubes contenant du bouillon ordinaire stérile ;

4°) On ajoute dans chacun d'eux environ 1 centimètre cube du filtrat des selles du malade ;

5°) On laisse à la température du laboratoire ;

6°) On lit au bout de 12, 24 ou 48 heures. Les tubes témoins n'ayant pas reçu de filtrat sont troubles et la lecture est facile à faire par comparaison.

Les résultats obtenus peuvent être les suivants :

a) Les tubes ayant reçu du filtrat sont clairs : il y a un bactériophage très actif ;

b) Ces mêmes tubes sont troubles mais moins cependant que les tubes témoins : il y a un bactériophage d'activité moyenne dont il sera possible d'exalter la virulence par des passages successifs ;

c) Enfin les tubes sont aussi troubles que les témoins : il n'y a pas de bactériophage ou la bactérie qu'on veut lyser est résistante.

Le Bactériophage dans l'Immunité

Le bactériophage étant rencontré d'une façon constante dans les selles de convalescents, d'HÉRELLE a recherché le rôle qu'il était capable de jouer dans l'immunité ; et c'est en constatant ce rôle qu'il a été amené à l'employer comme agent thérapeutique dans diverses affections.

CHEZ L'INDIVIDU SAIN.

D'HÉRELLE considère le bactériophage comme un hôte normal de l'intestin ; il est toujours rencontré dans les selles ; par contre on ne l'a jamais trouvé dans le sang.

Dans un milieu sain, il n'y a pas de bactériophage contre

les germes de toutes les maladies mais contre certaines d'entre elles. Par exemple dans un poulailler indemne de typhose aviaire il n'y a pas de bactériophage actif contre *bacillus gallinarum*, mais il pourra y en avoir d'autres spécifiques de germes divers.

Dans un milieu épidémique, on trouve du bactériophage actif contre le microbe de l'épidémie chez les sujets bien portants et chez les sujets guéris, mais on n'en rencontre jamais chez les malades. Lorsque la fièvre typhoïde ou la dysenterie règnent à l'état endémique, on trouve fréquemment du bactériophage antityphique ou antidyssentérique. Même chose pour un poulailler où sévit la typhose aviaire. Un animal qui sera guéri grâce à l'adaptation rapide d'un bactériophage à virulence élevée, répandra ce bactériophage sur le sol dans ses déjections ; celui-ci, ingéré par les autres animaux, créera chez eux un état d'immunité contre *bacillus gallinarum*.

CHEZ LE MALADE.

D'HÉRELLE et HAUDUROY ont étudié le rôle joué par le bactériophage au cours d'une fièvre typhoïde.

Ils ont constaté que l'apparition du bactériophage coïncidait toujours avec une amélioration du malade puisqu'on le trouve dans les selles au moment de la défervescence ou au début de la convalescence.

Si au cours de l'amélioration il y a une élévation thermique, le bactériophage apparaît. L'état du malade traduit exactement la lutte engagée entre le bactériophage et le microbe pathogène. La guérison est d'autant plus rapide qu'il y a eu en un minimum de temps l'adaptation d'un bactériophage à virulence élevée. Dans les cas mortels, on ne trouve jamais de bactériophage.

Nous pouvons donc schématiser de la manière suivante ce qui se passe dans la nature d'une façon beaucoup plus complexe.

1^{re}) Par suite de conditions favorables il y a une rapide adaptation des bactériophages de l'intestin aux bactéries pathogènes ; ces bactéries subissent la bactériophagie avant qu'aucun symptôme ne soit déclaré et la maladie avorte.

2^o) Par suite de conditions défavorables, l'adaptation ne se produit pas brusquement mais lentement, graduellement, les symptômes morbides éclatent, la maladie se déclare.

L'organisme est le siège d'une lutte entre la bactérie pathogène et le bactériophage qui, augmentant progressivement sa virulence, finit par bactériolysier la bactérie, provoquant ainsi la convalescence puis la guérison.

3°) Enfin, par suite de conditions tout à fait défavorables, l'adaptation ne se produit pas ou se produit beaucoup trop lentement pour empêcher le microbe pathogène de provoquer des lésions mortelles auxquelles l'organisme succombe.

LE BACTÉRIOPHAGE DANS L'EAU ET LA TERRE.

Le bactériophage a été trouvé dans tout ce qui est en contact avec les déjections d'hommes ou d'animaux malades ou guéris. La teneur en bactériophages et la virulence de ceux-ci sont plus grandes pour les eaux polluées à la sortie des villes qu'à l'entrée. De même l'eau des environs du port de Marseille est beaucoup plus riche en bactériophages que l'eau du large.

APPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES.

D'HÉRELLE a pensé qu'au lieu d'attendre, soit que les bactériophages de l'intestin s'adaptent à la bactérie pathogène, soit que le malade ingère fortuitement un bactériophage déjà adapté, il serait intéressant de renforcer ou même de reproduire le processus naturel de la guérison en administrant au malade une culture de bactériophages adaptés et sélectionnés. On peut de plus choisir, pour l'administration de ces bactériophages, la voie qui assure le meilleur contact avec les bactéries pathogènes pour que leur destruction s'effectue sûrement et rapidement.

En temps d'épidémies, on peut administrer préventivement des bactériophages adaptés pour assurer leur permanence dans l'organisme.

D'HÉRELLE est arrivé à vacciner contre une maladie infectieuse. Dans le barbone du buffle, il obtient par des injections de bactériophage une immunité voisine de l'état réfractaire. De plus, le sérum d'un animal immunisé possède des propriétés préventives.

CHAPITRE II

LE BACTÉRIOPHAGE

DANS LE TRAITEMENT DE LA STAPHYLOCOCCIE DU CHIEN

La staphylococcie est une affection qui se rencontre surtout chez les chiens de grande taille à poils ras, chez les sujets adultes ou âgés. Elle existe tantôt seule, tantôt greffée sur la démodécie. Elle débute généralement au niveau des membres, sur le museau ou sur le nez. C'est une affection grave de par son caractère de persistance. Elle est en effet très difficile à guérir, les plaies résultant de l'ouverture des abcès n'ont aucune tendance à la cicatrisation. Rebelle aux traitements ordinaires (solutions iodées, sulfate de cuivre, nitrate d'argent...) elle s'est montrée peu sensible aux méthodes de vaccinothérapie (stock-vaccins, autovaccins, autopyothérapie). Ces insuccès nous ont incité à employer le bactériophage.

PANISSET et VERGE ont montré la complexité de la flore bactérienne des pustules staphylococciques ? Si dans la plupart des suppurations cutanées du chien le staphylocoque blanc est le plus souvent en cause, il n'est cependant pas l'agent exclusif de la suppuration. Presque toujours il est accompagné d'autres éléments microbiens, de *proteus vulgaris* notamment.

Ces auteurs ont, sur 13 observations, isolé 11 fois le staphylocoque blanc ; *proteus vulgaris* 4 fois isolé est, après le staphylocoque blanc, le principal germe du pus des pyodermes canines. Puis vient le streptocoque pyogène isolé deux fois, puis divers microbes dont la présence semble accidentelle : paratyphique, colibacille, *cladothrix*, *micrococcus caudicans*.

La complexité de la flore des affections pustuleuses du chien nous a fait choisir pour leur traitement des bactériophages polyvalents. Le premier est adapté à provoquer la bactériophagie des diverses variétés de staphylocoques doré, jaune et blanc (staphylophage) ; le second à provoquer la bactériophagie des diverses espèces bactériennes pouvant intervenir dans les processus suppuratifs : staphylocoques, streptocoques, proteus, pyocyaniques, coli, paracoli, pneumocoques, entérocoques (bactériophage pyogène).

Ces deux souches dont nous verrons les doses et modes d'emploi exposés en détail pour chaque observation sont employés en ingestions *in situ* et en injections sous-cutanées.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

Chienne boxer, âgée de 5 ans.

Au moment de son hospitalisation, l'animal est atteint depuis déjà plus de 3 mois. Les pustules sont très nombreuses aux quatre membres, il n'y en a que quelques-unes au museau et sur le dos. L'examen microscopique du pus prélevé dans différentes pustules met en évidence de nombreux staphylocoques, confirmant ainsi le diagnostic clinique de staphylococcie.

29 NOVEMBRE 1929. — On fait une injection sous-cutanée de 4 cc. de staphylophage.

Les 30 NOVEMBRE, 1^{er} et 2 DÉCEMBRE, ces injections sont répétées.

4 DÉCEMBRE. — On fait prendre le matin à jeun 2 cc. de bactériophage dilués dans environ 20 cc. d'eau. Les pustules sont vidées du pus sanguinolent qu'elles contiennent et nettoyées au bactériophage.

Les 5 et 6 DÉCEMBRE. — Même traitement.

7 DÉCEMBRE. — La dose de staphylophage ingérée à jeun chaque matin est portée à 4 cc. Même traitement les jours suivants.

11 DÉCEMBRE. — Le nombre des pustules est resté le même, mais la suppuration a nettement diminué. On continue le traitement.

16 DÉCEMBRE. — L'amélioration des jours précédents semble ne pas se poursuivre. Deux nouvelles pustules sont apparues sur le dos ; la suppuration a subi une recrudescence. Le traitement est cependant continué jusqu'au 19 DÉCEMBRE.

Par suite du trop grand nombre d'injections sous-cutanées faites au début, ce qui constitue une erreur de technique puisqu'il est recommandé de ne faire que 3 injections au maximum, nous avons supposé possible la formation de sérum antibactériophage dans les humeurs de l'animal, sérum anti qui aurait pour conséquence de neutraliser l'action du bactériophage sur les staphylocoques. Dans le but de détruire ce sérum anti nous avons eu recours à l'autohémothérapie préconisée par D'HERELLE et pratiquée avec succès en médecine humaine.

20 DÉCEMBRE. — Nous injectons à l'animal, par voie sous-cutanée, 3 cc. de sang prélevé aseptiquement à la saphène.

22 DÉCEMBRE. — Même opération mais avec 5 cc. de sang au lieu de 3 cc.

24 DÉCEMBRE. — Même opération. Le traitement par ingestions et applications *in situ* est suspendu pendant une semaine.

2 JANVIER 1930. — Le traitement est repris ; on essaie, sur les pustules qui se trouvent dans les espaces interdigités des membres antérieurs, des pansements au bactériophage.

3 JANVIER. — On renouvelle les pansements des pattes, mais il est difficile de les faire tenir, l'animal cherchant à les arracher avec ses dents. On fait des instillations soignées dans les nouvelles pustules du dos.

6 JANVIER. — Les pustules ayant toujours tendance à se fermer rapidement, on les perce toutes à l'aide du thermocautère.

7 JANVIER. — On abandonne les pansements permanents aux pattes pour ne pratiquer que les lavages des pustules qui sont continués les jours suivants en même temps que l'ingestion journalière de 4 cc. de staphylophage.

10 JANVIER. — L'une des jambes étant particulièrement atteinte, on pratique, au moyen d'une fine aiguille à intradermo, des injections de petites quantités de bactériophage autour des zones formées par la réunion de plusieurs pustules. Ces opérations sont poursuivies de pair avec les lavages des pustules et les ingestions pendant 4 jours.

14 JANVIER. — Le traitement est suspendu ; il n'a amené aucune amélioration ; la suppuration est toujours aussi importante et quelques nouvelles pustules se sont formées.

15 JANVIER. — On remplace le staphylophage par le bactériophage pyogène. On fait prendre le matin à jeun 2 cc. de bactériophage pyogène et on pratique le lavage des pustules. Ce traitement est pratiqué chaque jour pendant une semaine.

23 JANVIER. — Aucune amélioration ne s'étant produite par le traitement au bactériophage pyogène, l'animal est repris par son propriétaire à peu près dans le même état qu'à l'arrivée.

OBSERVATION II

Chienne, bâtardé malinois, âgée de six ans.

L'animal ne présente pas de lésions typiques de staphylococcie, mais une sorte de dermite pustuleuse suppurée, assez prurigineuse, probablement consécutive à une diathèse eczéma-teuse. L'apparition des premières lésions date déjà de plusieurs mois.

L'animal a été traité à l'eau phéniquée suivie d'application de vaseline résorcinée ; il en est résulté une aggravation très nette.

6 DÉCEMBRE 1929. — On commence le traitement au bactériophage en faisant ingérer chaque matin à jeun 4 cc. de bactériophage.

phage pyogène dilués dans environ 20 cc. d'eau. On ne pratique aucune application locale.

Vers le 19 DÉCEMBRE, on constate une certaine amélioration : les boutons sont moins nombreux, ceux qui persistent ne suppurent presque plus.

27 DÉCEMBRE. — Apparition de quelques nouveaux boutons sur les côtes et le rein, on continue toujours le traitement.

3 JANVIER 1930. — Les derniers boutons apparus commencent à sécher, la peau reprend sa souplesse. L'amélioration se poursuit les jours suivants.

13 JANVIER. — L'animal étant guéri, le traitement est arrêté.

14 JANVIER. — Le propriétaire reprend sa chienne.

Une dizaine de jours après, de nouveaux boutons sont apparus ; l'animal s'est remis à se gratter ; le propriétaire a fait sacrifier son animal.

OBSERVATION III

Chien braque bleu d'Auvergne, âgé de trois ans.

L'animal présente des lésions cliniques de staphylococcie sur les parties supérieures et latérales du museau en arrière de la truffe ; aucune autre pustule sur le corps et les membres.

L'examen microscopique du pus contenu dans les pustules révèle la présence de nombreux staphylocoques.

23 JANVIER 1930. — On fait une injection sous-cutanée de 2 cc. de staphylophage.

24 JANVIER. — Seconde injection de 2 cc. de bactériophage.

25 JANVIER. — On commence les ingestions journalières de 4 cc. de staphylophage dilués dans 20 cc. environ.

28 JANVIER. — Après avoir pressé les pustules pour les vider du pus qu'elles contiennent on pratique un lavage au staphylophage.

Ce même traitement est continué minutieusement les jours suivants.

31 JANVIER. — On essaie de faire tenir entre les repas un pansement permanent au staphylophage, maintenu en place par une muselière. Mais l'animal s'étant gratté et ayant arraché sa muselière, cette méthode est abandonnée.

Depuis quelques jours la suppuration a diminué, quelques pustules commencent à sécher.

4 FÉVRIER. — La suppuration a de nouveau augmenté ; l'animal en se couchant met son museau sur ses pattes antérieures,

ce qui a provoqué l'apparition de quelques pustules sur le membre antérieur gauche.

5 FÉVRIER. — On remplace les applications locales au staphylophage pyogène par celles au bactériophage pyogène en continuant les ingestions journalières au staphylophage.

7 FÉVRIER. — On remplace les ingestions de staphylophage par celles du bactériophage pyogène.

Aucune amélioration n'est résultée du traitement au bactériophage. Celui-ci a été suspendu le 11 FÉVRIER. Il a été remplacé par des applications à base de pommade à l'oxyde de zinc, puis de sulfate de cuivre... Aucun résultat satisfaisant n'a été obtenu.

Interprétation des Résultats

Nous nous croyons obligé de souligner les conditions dans lesquelles nous avons agi au cours de cet essai de traitement de la staphylococcie du chien par le bactériophage.

Nous éprouvons beaucoup de difficultés à opérer avec les mêmes méthodes qu'en médecine humaine et avec autant d'efficacité. Les instillations des pustules préconisées par RAIGA dans les cas de furoncles, panaris, etc..., sont très difficiles à réaliser lorsqu'il s'agit de nos animaux. En effet, il est très difficile d'obtenir l'immobilisation du sujet, immobilisation nécessaire pour ces interventions. Mais surtout, on n'est jamais sûr d'avoir traité toutes les pustules, vu le très grand nombre de celles-ci dans la staphylococcie du chien.

Les pansements locaux, parfois employés avec succès en médecine humaine, ne peuvent généralement pas être utilisés pour nos animaux chez qui les lésions sont le plus souvent très étendues. Enfin on éprouve beaucoup de difficultés à faire tenir un pansement en permanence sur un chien, l'animal faisant tous ses efforts pour s'en débarrasser.

Nous nous sommes servis au cours de nos expériences de staphylophage et de bactériophage pyogène préparés à partir de souches humaines ; peut-être les chances de succès eussent-elles été plus grandes si nous étions partis de souches canines pour la préparation de notre bactériophage.

Enfin nous pouvons supposer que nous nous sommes trouvés en présence de microbes résistants puisque nous n'avons pas utilisé le contrôle bactériolytique *in vitro* et que nous n'avons pas essayé d'exalter la virulence de notre bactériophage par des passages successifs.

CHAPITRE III

LE BACTÉRIOPHAGE

DANS LE TRAITEMENT DE L'ENTÉRITE DIARRHÉIQUE DU CHIEN

L'entérite diarrhéique est une affection fréquente chez le chien qui se rencontre souvent comme complication de la maladie du jeune âge. Elle est caractérisée par des défécations multiples, une diarrhée qui est d'abord séreuse puis devient jaune verdâtre, dégageant une odeur fétide. La température est constante mais modérée, la bouche est sèche et pâteuse.

Si le traitement appliqué ne produit pas d'amélioration, l'intoxication intestinale augmente et les malades peuvent succomber à une septicémie. Parfois encore, la diarrhée persiste pendant plusieurs semaines, passant ainsi à l'état chronique. Le pronostic doit toujours être porté avec réserve, la longue durée de l'affection est un indice certain de gravité.

Nous avons pensé qu'il serait intéressant d'employer, à l'instar de la médecine humaine, le bactériophage dans le traitement de cette entérite diarrhéique du chien.

Le bactériophage que nous avons utilisé est un bactériophage polyvalent, adapté à provoquer la lyse des diverses espèces bactériennes, agents des troubles intestinaux : dysentériques, paradysentériques, proteus, typhiques, paratyphiques, entérocoques, pyocyaniques, coli, streptocoques, staphylocoques.

Les doses employées sont variables avec la taille de l'animal et surtout l'intensité et le caractère de persistance de la diarrhée. Elles vont de 2 cc. à 6 cc. et sont utilisées en dilution dans 20 cc. d'eau environ.

L'administration se fait « per os » à raison de 3 à 6 doses par jour suivant le degré de gravité de l'affection.

L'animal est tenu à la diète pendant la durée du traitement, ne recevant qu'un peu d'eau légèrement bicarbonatée ou un peu d'eau de Vichy. Le régime normal est repris graduellement après la disparition des symptômes.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

Chienne braque Saint-Germain, âgée de 10 mois ; hospitalisée pour gastro-entérite du jeune âge. L'animal, atteint depuis plusieurs jours, présente une diarrhée abondante et liquide.

18 DÉCEMBRE 1929. — L'animal reçoit à 9 heures et à 11 heures 2 cc. de bactériophage ; même dose l'après-midi à 14 heures et 17 heures.

19 DÉCEMBRE. — L'état de l'animal est le même, la diarrhée n'a pas diminué ; on administre les mêmes doses que la veille et aux mêmes heures. Le soir, les selles sont moins fréquentes mais restent liquides.

21 DÉCEMBRE. -- Les excréments de la nuit restés dans la niche sont beaucoup plus consistants. On administre encore 4 fois 2 cc. de bactériophage dans la journée. A 16 heures, l'animal fait des excréments à peu près normaux.

23 DÉCEMBRE. — La diarrhée a disparu, on donne encore dans la matinée 2 fois 2 cc. de bactériophage ; l'après-midi, l'animal recommence à manger.

- Les jours suivants, la diarrhée n'a pas reparu, l'animal est guéri.

OBSERVATION II

Chien, berger allemand, 9 mois ; hospitalisé pour formes digestive et respiratoire de la maladie du jeune âge.

3 JANVIER 1930. — La diarrhée étant récente, puisque ne datant que de la veille au soir, on administre seulement 2 cc. de bactériophage le matin et autant le soir.

4 JANVIER. — Au matin les excréments sont mieux formés, la diarrhée semble avoir rétrocedé.

5 JANVIER. — Au matin il persiste encore un peu de diarrhée, la fréquence des selles est normale, mais celles-ci sont plutôt liquides. Deux administrations dans la journée.

6 JANVIER. — Les excréments sont redevenus normaux ; une dernière ingestion de bactériophage à 10 heures.

La diarrhée ne reparait pas dans les jours suivants. L'animal meurt le 9 JANVIER de broncho-pneumonie du jeune âge.

L'autopsie révèle une hépatisation très avancée du lobe antérieur droit du poumon avec quelques petits flots sur le lobe postérieur gauche. Les bronches contiennent un mucus épais et abondant.

OBSERVATION III

Chien braque du Bourbonnais, âgé de 5 ans ; hospitalisé pour entérite et cystite.

L'animal, atteint d'une diarrhée assez forte depuis quelques jours, est très maigre, il est mou, asthénique et sans appétit.

On essaie d'abord les médications antidiarrhéiques usuelles.

8 JANVIER 1930. — L'animal reçoit du tannoforme, de la teinture d'opium et du benzonaphthol.

9 JANVIER. — Même traitement.

10 JANVIER. — La diarrhée persiste toujours.

11 JANVIER. — On continue le traitement sans aucun résultat ; la diarrhée est intense.

12 JANVIER. — Le traitement est suspendu.

13 JANVIER. — On commence le traitement au bactériophage, on lui administre 3 doses de 2 cc. à 11 heures, 15 heures et 17 heures.

14 JANVIER. — L'animal a toujours de la diarrhée, on lui fait prendre 2 cc. de bactériophage le matin à 9 heures et à 11 h. 1/2 ; dans la journée, les excréments sont plus consistants et les selles peu fréquentes ; l'après-midi, on administre encore 2 fois 2 cc. de bactériophage. Le soir, l'animal n'a plus de diarrhée.

15 JANVIER. — Les excréments sont normaux et bien moulés. On donne encore, par précaution, deux doses de 2 cc. dans la journée.

L'animal se remet à manger et commence à reprendre du poids dans les jours suivants ; il redevient plus gai et plus vif. La cystite étant terminée, l'animal est repris par son propriétaire complètement guéri.

OBSERVATION IV

Chien berger allemand, 7 mois ; hospitalisé pour formes digestive et respiratoire du jeune âge.

5 FÉVRIER 1930. — L'animal présente une diarrhée semi-liquide assez abondante. On lui administre 3 fois dans la journée 2 cc. de bactériophage.

6 FÉVRIER. — La diarrhée a disparu ; on donne encore 2 cc. de bactériophage le matin.

7 FÉVRIER. — Aucune récurrence ; l'animal mange un peu mais son état est alarmant, les symptômes respiratoires s'étant considérablement accentués.

9 FÉVRIER. — Le chien succombe à la broncho-pneumonie. On trouve à l'autopsie une congestion du poumon avec hépatisation des 2 lobes antérieurs.

OBSERVATION V

Chienne Setter Laverack, âgée de 2 ans.

L'animal, qui est hospitalisé pour lymphadénie, est traité depuis plusieurs jours pour une diarrhée très forte et persistante qui s'est montrée rebelle aux médicaments usuels : tannoforme, teinture d'opium.

6 FÉVRIER. — 3 ingestions de 4 cc. de bactériophage.

7 FÉVRIER. — L'état est le même, on fait prendre à l'animal 4 doses de 2 cc. de bactériophage à 9 heures, 11 heures, 15 heures et 17 heures.

8 FÉVRIER. — La diarrhée a diminué, les selles sont plus consistantes et de coloration plus foncée ; on fait encore ingérer 3 fois dans la journée 4 cc. de bactériophage.

9 FÉVRIER. — L'amélioration continue ; 2 ingestions de 4 cc.

10 FÉVRIER. — Les selles sont peu fréquentes et les excréments bien formés quoique encore un peu mous.

La lymphadénie s'est peu à peu généralisée. L'animal est très faible ; ne pouvant plus espérer s'en servir pour la chasse, le propriétaire le fait sacrifier le 12 FÉVRIER.

OBSERVATION VI

Chien berger de Beauce, âgé de 4 ans. Suspect de tuberculose.

L'animal est très maigre et présente une diarrhée profuse très marquée.

10 FÉVRIER 1930. — On fait ingérer 2 doses de 2 cc. de bactériophage dans la journée, à 10 heures et à 15 heures.

11 FÉVRIER. — La diarrhée persiste, on porte le nombre des ingestions de 2 cc. de bactériophage à 4, 2 le matin et 2 l'après-midi.

12 FÉVRIER. — Les excréments sont toujours un peu liquides, mais les selles sont beaucoup moins nombreuses. 4 ingestions de bactériophage.

13 FÉVRIER. — Les excréments de la nuit et de la matinée sont plus consistants ; on administre 3 doses de 2 cc. dans la journée, à 10 heures, 14 heures, 17 heures ; l'animal ne fait plus d'excréments de l'après-midi.

14 FÉVRIER. — La diarrhée a disparu.

OBSERVATION VII

Chien berger allemand, âgé de 18 mois.

L'animal est amené à la clinique pour une diarrhée durant depuis 3 jours.

Le traitement indiqué au propriétaire est fait au domicile de celui-ci, qui nous a communiqué les renseignements suivants :

11 FÉVRIER 1930. — J'ai fait prendre à l'animal 4 fois 2 cc. de bactériophage dans la journée, l'état s'améliore sensiblement vers la fin de la journée.

12 FÉVRIER. — Le matin encore deux administrations de 2 cc. de bactériophage et à midi la diarrhée a complètement disparu. J'ai recommencé à alimenter l'animal.

OBSERVATION VIII

Chien groënendaël, âgé de 6 mois. Hospitalisé pour formes digestive et respiratoire du jeune âge.

A son arrivée, l'animal a une assez forte diarrhée. Sa température est de 39°9.

18 FÉVRIER 1930. — On fait ingérer 2 fois 2 cc. de bactériophage dans la matinée et autant l'après-midi.

19 FÉVRIER. — La température est descendue à 39°; les excréments ont repris leur consistance normale ; on donne seulement 2 cc. de bactériophage à 10 heures. L'animal, qui a de l'appétit, reçoit une alimentation normale dans la journée.

20 FÉVRIER. — Au matin, les excréments sont encore très mous ; on met l'animal à la diète et on lui fait prendre 3 doses

de 2 cc. de bactériophage dans la journée. La température est de 39°3.

21 FÉVRIER. — Il n'y a pas eu de selles dans la nuit ; la température est tombée à 38°7.

La diarrhée n'a pas reparu dans les jours suivants. La broncho-pneumonie, soignée à ses débuts, est restée bénigne et l'animal est repris par son propriétaire, complètement guéri.

OBSERVATION IX

Chien berger allemand, âgé de 4 ans. L'animal, hospitalisé pour entérite, présente depuis quelques jours une entérite persistante, rebelle aux traitements ordinaires. On a essayé sans résultat : le tannoforme, la teinture d'opium et la salicaïrine.

Vu l'état de maigreur du chien on a continué à lui faire prendre un peu de lait coupé d'eau plusieurs fois par jour.

13 MARS 1930. — On commence le traitement au bactériophage, 4 ingestions de 2 cc. dans la journée, 2 le matin et 2 l'après-midi ; l'animal ne reçoit entre temps absolument que de l'eau.

14 MARS. — Au matin il y a dans la niche quelques traces des selles diarrhéiques de la nuit, mais au cours de la matinée on n'a observé aucun excrément. L'animal reçoit 2 cc. de bactériophage le matin et autant l'après-midi. Le soir, les excréments sont redevenus normaux et bien moulés.

15 MARS. — On fait encore prendre le matin à jeun 2 cc. de bactériophage, puis l'animal reçoit une alimentation normale sans que la diarrhée reparaisse.

OBSERVATION X

Chien berger allemand, âgé de 3 ans. L'animal, hospitalisé pour une très forte gastro-entérite, a été traité depuis plusieurs jours sans aucun résultat par les antidiarrhéiques habituels.

14 MARS 1930. — L'animal ingère 2 fois dans la matinée et 2 fois l'après-midi 6 cc. de bactériophage.

15 MARS. — L'état ne s'est pas amélioré, l'animal reçoit 3 fois le matin et 2 fois l'après-midi 6 cc. de bactériophage.

La température est restée voisine de la normale, la diarrhée est considérable et entièrement liquide.

16 MARS. — Les selles semblent beaucoup moins fréquentes, on ne trouve plus au cours de la matinée de trace de diarrhée ;

cependant, en observant attentivement l'animal, on s'aperçoit qu'il nettoie lui-même sa niche en absorbant ses excréments liquides, dont ni l'aspect ni la fréquence ne sont changés.

Le chien reçoit encore 5 fois 6 cc. de bactériophage dans la journée.

17 MARS. — Aucune amélioration. 4 ingestions.

18 MARS. — L'état étant toujours le même, le traitement est abandonné.

Etant jugé incurable, l'animal est sacrifié le 26 MARS. A l'autopsie on trouve une volumineuse hernie diaphragmatique à gauche et cependant l'animal n'avait, à aucun moment, présenté de signes respiratoires généralement caractéristiques de cet accident.

OBSERVATION XI

Chien berger allemand, âgé de 8 mois. L'animal est soigné pour une gastro-entérite du jeune âge ; 39°2 de température.

2 AVRIL 1930. — On fait ingérer à l'animal 3 doses de 2 cc. de bactériophage dans la journée.

3 AVRIL. — La température a un peu baissé : 38°9 ; les selles sont plus consistantes. 2 ingestions de 2 cc. le matin ; l'après-midi, on n'observe plus de diarrhée ; on fait cependant prendre encore 2 fois 2 cc. de bactériophage.

4 AVRIL. — La température est revenue à 38°5, la diarrhée a complètement disparu.

OBSERVATION XII

Chien malinois, âgé de 5 mois. L'animal, qui est depuis 2 jours hospitalisé pour broncho-pneumonie du jeune âge, présente, le 4 AVRIL 1930 au matin, un peu de diarrhée ; on lui fait ingérer 4 fois dans la journée 2 cc. de bactériophage. 39°4 de température.

5 AVRIL. — L'animal n'a plus de diarrhée ; on lui fait prendre encore, à 9 heures et à 11 heures, 2 cc. de bactériophage ; la température est de 38°9. On donne une alimentation normale dans la soirée.

Aucune récurrence les jours suivants.

OBSERVATION XIII

Chienne berger allemand, âgée de 15 mois. Hospitalisée pour formes digestive et respiratoire du jeune âge.

1^{er} Mai 1930. — La diarrhée est fétide, assez abondante, semi-liquide et de couleur brun foncé. On fait ingérer à l'animal 2 doses de 2 cc. de bactériophage le matin et autant l'après-midi.

2 Mai. — Les excréments sont plus consistants et les selles moins fréquentes. On administre 3 doses de 2 cc., à 9 heures, 11 heures et 15 heures. Dans la soirée on trouve, dans la niche, une selle tout à fait normale.

3 Mai. — La diarrhée a complètement disparu. La broncho-pneumonie est très grave et les symptômes respiratoires alarmants.

L'animal meurt le 5 Mai de la broncho-pneumonie sans avoir été repris par l'entérite. L'autopsie révèle les lésions classiques de broncho-pneumonie.

OBSERVATION XIV

Chienne berger allemand, âgée de 11 mois. Hospitalisée pour gastro-entérite du jeune âge.

L'animal a été soumis à un traitement antidiarrhéique à base de tannoformé, pendant 15 jours, sans aucun résultat.

5 Mai 1930. — On commence le traitement au bactériophage. On fait ingérer 4 doses de 2 cc. le matin et 2 l'après-midi. Les selles sont très liquides et extrêmement fréquentes.

6 Mai. — Au matin la diarrhée est encore liquide, 3 nouvelles administrations de 2 cc. de bactériophage dans la journée. Dans l'après-midi on ne relève dans la niche aucune trace d'excréments.

7 Mai. — Au matin la niche est propre, la diarrhée semble avoir rétrogradé. A 10 heures, l'animal fait des excréments encore un peu mous. On redonne 3 fois 2 cc. de bactériophage, à 10 heures, 13 heures et 17 heures.

L'animal commence à éprouver des difficultés à se mettre debout. On craint des complications nerveuses de la maladie du jeune âge.

8 Mai. — La diarrhée a complètement disparu. La paraplégie s'aggrave.

L'animal meurt le 12 Mai, succombant aux complications nerveuses.

OBSERVATION XV

Chien berger allemand, âgé de 4 ans. Traité pour broncho-pneumonie.

16 MAI 1930. — L'animal a été atteint dans la nuit d'entérite diarrhéique. On lui administre 3 fois dans la journée 2 cc. de bactériophage.

17 MAI. — La diarrhée semble être arrêtée ; on donne encore, par précaution, 2 fois 2 cc. de bactériophage dans la matinée.

La diarrhée n'a jamais été constatée par la suite.

OBSERVATION XVI

Chien épagneul français, âgé de 4 ans. Hospitalisé pour adénite des ganglions rétro-pharyngiens.

L'animal est atteint depuis plusieurs jours d'une diarrhée abondante et liquide ; il a été traité sans succès par du tannoforme et de l'acide lactique.

21 MAI 1930. — On commence le traitement au bactériophage en faisant ingérer 2 fois le matin, à 9 heures et 11 heures, et 2 fois l'après-midi, 4 cc. de bactériophage.

22 MAI. — La diarrhée a toujours les mêmes caractères ; on continue le traitement : 4 doses de 4 cc. dans la journée.

23 MAI. — Les excréments sont toujours aussi liquides mais les selles moins fréquentes. On fait ingérer 5 doses de 4 cc.

24 MAI. — L'état est toujours le même ; 4 ingestions dans la journée.

25 MAI. — Aucune amélioration ne peut être enregistrée, la diarrhée étant toujours aussi profuse. Le traitement est abandonné.

Quelques jours après, l'animal est tuberculiné ; ayant réagi d'une façon positive il est sacrifié. Des lésions tuberculeuses ont été trouvées à l'autopsie.

OBSERVATION XVII

Chienne des Pyrénées, âgée de 3 ans. Hospitalisée pour bronchite.

3 JUIN 1930. — Au cours de la matinée, l'animal a des selles diarrhéiques ; on lui administre 3 fois dans l'après-midi, à 13 heures, 15 heures et 17 heures, 2 cc. de bactériophage.

4 JUIN. — Les excréments ont repris leur consistance normale. On administre encore deux fois dans la matinée 2 cc. de bactériophage. La diarrhée n'a pas reparu les jours suivants.

OBSERVATION XVIII

Chien groënendaël, âgé de 11 mois. Hospitalisé pour formes digestive et respiratoire du jeune âge.

5 JUIN 1930. — L'animal présente dans la matinée une légère diarrhée ; on lui administre dans l'après-midi 3 fois 2 cc. de bactériophage. La température qui, la veille, était de 39°1, est de 39°6.

6 JUIN. — Les excréments sont de nouveau bien formés et de consistance presque normale, on redonne 2 fois dans la matinée 2 cc. de bactériophage. L'après-midi, la diarrhée a complètement disparu. La température est redescendue à 39°.

OBSERVATION XIX

Chien berger allemand, âgé de 4 ans. Hospitalisé pour fistules anales.

L'animal ne présente pas, à proprement parler, de la diarrhée, mais un écoulement goutte à goutte et extrêmement fréquent d'un liquide brunâtre accompagné d'un ténésme assez violent. Cet écoulement, qui dure depuis plus d'une semaine, n'a pu être arrêté par aucun antidiarrhéique.

5 JUIN 1930. — On fait prendre 2 fois le matin et 3 fois l'après-midi 4 cc. de bactériophage. —

6 JUIN. — Même traitement.

7 JUIN. — Aucune amélioration notable.

8 JUIN. — Devant l'inefficacité du traitement, celui-ci est suspendu.

OBSERVATION XX

Chienne berger allemand, âgée de 3 mois. Hospitalisée pour entérite du jeune âge.

17 JUIN 1930. — L'animal a vomi à plusieurs reprises dans la matinée, on lui a fait prendre du citrate de soude. L'après-midi, les vomissements ayant cessé, on lui donne 2 fois 4 cc. de bactériophage, à 14 heures et 17 heures.

18 JUIN. — Même traitement, mais 4 doses de 4 cc. dans la journée.

19 JUIN. — Les selles sont beaucoup plus consistantes et moins fréquentes, surtout dans la soirée. 3 administrations dans la journée.

20 JUIN. — La diarrhée est terminée ; quelques jours après, le propriétaire reprend son animal guéri.

Interprétation des Résultats

Nous allons résumer les résultats de nos expériences dans le tableau suivant de façon à obtenir la quantité moyenne de centimètres cubes ingérés et la durée moyenne du traitement :

SUJETS	Nombre de cmc de bactériophage ingérés	Durée du Traitement	Résultat	Observations
I	28 cc	4 jours	positif	
II	10 cc	4 —	négatif	mort de broncho-pneumonie.
III	18 cc	3 —	positif	
IV	8 cc	3 —	négatif	mort de broncho-pneumonie.
V	40 cc	5 —	négatif	sacré.
VI	26 cc	4 —	positif	
VII	10 cc	2 —	positif	
VIII	12 cc	3 —	positif	
IX	14 cc	3 —	positif	
X	96 cc	4 —	négatif	hernie diaphragmatique.
XI	14 cc	2 —	positif	
XII	12 cc	2 —	positif	
XIII	10 cc	2 —	négatif	mort de broncho-pneumonie.
XIV	20 cc	3 —	négatif	mort de méningo-myélite.
XV	10 cc	2 —	positif	
XVI	68 cc	4 —	négatif	tuberculeux.
XVII	10 cc	2 —	positif	
XVIII	10 cc	2 —	positif	
XIX	60 cc	3 —	négatif	fistules anales.
XX	36 cc	3 —	positif	

Pour les 20 sujets traités nous obtenons les moyennes suivantes :

Nombre de cmc ingérés	Durée moyenne du Traitement	Résultats	
25 ccm 6	3 jours	12 positifs 8 négatifs	3 insuccès. 1 sacrifié. 3 morts de broncho-pneumonie.

Nous n'avons classé comme résultats positifs que les cas où l'animal était emmené vivant par son propriétaire. Mais dans les résultats négatifs nous ne pouvons pas considérer comme des insuccès les cas où les sujets sont morts d'une affection étrangère à l'entérite diarrhéique et plusieurs jours après la guérison complète de celle-ci. Le bactériophage ne s'est donc montré inefficace que pour les sujets X, XVI et XIX.

Si nous ne tenons pas compte de ces insuccès pour l'établissement des moyennes précédentes, nous constatons que les chiens traités ont été guéris après environ 3 jours de traitement en recevant une moyenne de 17 cmc. de bactériophage pendant ces 3 jours.

CONCLUSIONS

Pour résumer ce travail, il convient de faire ressortir les points suivants :

1°) D'HÉRELLE a apporté la preuve de l'existence d'un principe lytique ayant la propriété de détruire certaines bactéries.

2°) Ce principe lytique est vraisemblablement un ultra-virus parasite des bactéries.

3°) Bien qu'issues d'une même espèce et capables d'une certaine adaptation, les diverses souches de bactériophage ont acquis par hérédité une spécificité vis-à-vis des agents pathogènes de différentes affections, ce qui présente de l'intérêt au point de vue des applications thérapeutiques.

4°) En même temps que de nombreux expérimentateurs en médecine humaine prouvèrent l'efficacité du bactériophage dans le traitement de plusieurs maladies, les premières tentatives de D'HÉRELLE ont montré la possibilité de son application dans la lutte contre certaines affections des animaux : typhose aviaire, barbone du buffle...

5°) Nos essais prouvent que le staphylophage et le bactériophage pyogène sont sans efficacité dans le traitement de la staphylococcie du chien. Ces insuccès sont peut-être dus au fait que nous n'avons pas utilisé les bactériophages préparés à partir des staphylocoques du chien ou correspondant à la flore, parfois complexe, des infections cutanées.

6°) Dans l'entérite diarrhéique, les résultats obtenus montrent nettement la valeur du traitement au bactériophage ; la proportion des insuccès n'étant que de 3/20°.

7°) Nous avons constaté que la durée moyenne du traitement est de 3 jours, la quantité de bactériophage ingérée avoisinant 20 cmc.

Enfin il se produit dans les formes pyrétiques une amélioration des symptômes thermiques.

VU : Le Président de Thèse,

LEMIERRE.

VU : Le Doyen,

BALTHAZAR.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris.

CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

ASHESHOV. — L'accoutumance du bactériophage. *C. R. Soc. Biol.*, décembre 1922, p. 1343.

BORDET et CIUCA. — Le bactériophage de d'Hérelle, sa reproduction, son interprétation. *C. R. Soc. Biol.*, octobre 1920, p. 1296.

DUMAS. — Présence du bactériophage dans l'intestin, dans la terre et dans l'eau. *C. R. Soc. Biol.*, octobre 1920.

HAUDUROY. — Les Ultravirus.

— Recherche du bactériophage de d'Hérelle dans différents milieux. *C. R. Soc. Biol.*, avril 1923, p. 1084.

— Le bactériophage dans la fièvre typhoïde. Sa présence constante dans les selles et dans le sang au moment de la convalescence. *Revue de Pathologie comparée*, février 1924, p. 148.

— Cultures secondaires après filtration dans le phénomène de d'Hérelle. *C. R. Soc. Biol.*, novembre et décembre 1925.

— Rôle du bactériophage dans la fièvre typhoïde. *Presse Médicale*, 1925.

— Le bactériophage de d'Hérelle.

D'HÉRELLE. — Sur un microbe invisible, antagoniste des bacilles dysentériques. *C. R. Acad. des Sciences*, septembre 1917, p. 373.

— Technique de la recherche du microbe filtrant bactériophage. *C. R. Soc. Biol.*, décembre 1918, p. 1160.

— Sur le microbe bactériophage. *C. R. Soc. Biol.*, octobre 1919, p. 1237.

— Sur le microbe bactériophage. *C. R. Soc. Biol.*, Novembre 1919, p. 1237.

— Sur la résistance des bactéries à l'action du microbe bactériolysant. *C. R. Soc. Biol.*, janvier 1920, p. 97.

— Le microbe bactériophage agent d'immunité dans la peste et le barbone. *C. R. Acad. des Sciences*, janvier 1921.

— Le bactériophage, son rôle dans l'immunité, 1 vol., Masson et C^{ie}, édit., Paris 1921.

— Sur la nature du bactériophage. *C. R. Soc. Biol.*, mai 1921, p. 908.

— Sur la présence du bactériophage dans les leucocytes. *C. R. Soc. Biol.*, mars 1922, p. 477.

- L'ultramicrobe bactériophage. *C. R. Soc. Biol.*, octobre 1922, p. 767.
- Sur un principe bactériolysant, non bactériophagique existant dans l'intestin des cholériques. *C. R. Soc. Biol.*, mars 1923, p. 723.
- Observations au sujet d'expériences concernant le phénomène de bactériophagie. *C. R. Soc. Biol.*, juin 1923, p. 231.
- JAUMAIN. — Autolyse microbienne en tubes scellés. *C. R. Soc. Biol.*, juillet 1922, p. 790.
- KABESHIMA. — Sur un ferment d'immunité bactériolysant. *C. R. Soc. Biol.*, février 1920, p. 219.
- PANISSET et VERGE. — La flore microbienne des suppurations cutanées chez le chien. *C. R. Soc. Biol.*, 1924, p. 653.
- PHILIBERT et HAUDUROY. — Rôle du bactériophage de d'Hérelle dans l'immunité. Ses applications thérapeutiques. *Revue de Pathologie comparée*, décembre 1923, p. 767.
- VERGE. — Le bactériophage. *Recueil d'Alfort*, 1929.
-



TABLE DES MATIÈRES

	Pages
AVANT-PROPOS	9
CHAPITRE I. — Le Bactériophage.....	11
Historique de la découverte.....	11
Le phénomène de bactériolyse.....	12
Nature du Bactériophage.....	13
Propriétés du Bactériophage.....	17
Préparation	20
Le Bactériophage dans l'immunité.....	20
CHAPITRE II. — Le Bactériophage dans le traitement de la staphylococcie du chien.....	23
Observations cliniques.....	25
Interprétation des résultats.....	28
CHAPITRE III. — Le Bactériophage dans le traitement de l'entérite diarrhéique du chien.....	29
Observations cliniques.....	31
Interprétation des résultats.....	41
CONCLUSIONS	43
BIBLIOGRAPHIE	45
